



## 双極性障害における背景病理の検討

著者	塩谷 彩子
発行年	2015
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2014
報告番号	12102甲第7441号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/00125998">http://hdl.handle.net/2241/00125998</a>

氏名（本籍）	塩谷 彩子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7441 号
学位授与年月	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	双極性障害における背景病理の検討

主査	筑波大学教授	博士（医学）	朝田 隆
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	新井 哲明
副査	筑波大学講師	博士（生命）	梶 和子
副査	筑波大学講師	博士（医学）	詫間 浩

## 論文の内容の要旨

### （目的）

双極性障害はこれまで機能性精神病として位置付けられ、その病理学的な背景は不明とされてきた。ところが近年免疫組織学的検討の発展により、本疾患の病態仮説として GSK-3 $\beta$  或いはタウ、 $\alpha$ -シヌクレインとの関連が指摘されるようになった。そこで双極性障害の剖検脳を集めて、免疫組織学的に検討することで、その背景病理をタウ、 $\alpha$ -シヌクレインを中心として検討する。

### （対象と方法）

対象は生前に双極性障害と診断された 11 人の方であり、その剖検脳を用いた。剖検脳は国立精神神経医療研究センター病院、東京都健康長寿医療センター、日前精神医療センターから集めた。また対照例は、東京都健康長寿医療センターの連続剖検例を用いた。臨床データは、診療録を用いて後方視的に検索した。免疫染色については抗原賦活化法、用手 avidin biotin complex 法、自動免疫染色装置による。これにより、老年性変化、嗜銀顆粒、神経原線維変化、レビー小体、老人斑、アミロイドアンギオパチーに注目した。そして嗜銀顆粒の密度評価を行い、統計学的に処理した。

### （結果）

双極性障害の患者は、平均発症年齢が 56 歳、死亡時の平均年齢が 70 歳、全経過は平均 27 年、性別はすべて男性であった。病理学的検討の結果、臨床的に双極性障害と診断されたケースの背景病理として神経変性疾患、特に嗜銀顆粒性認知症または嗜銀顆粒性疾患を含むタウオパチーが約半数に存在していることを示した。また  $\alpha$  シヌクレイノパチーであるレビー小体病も 5 分の 1 程度含まれていることも明らかにした。そして双極性障害では統計学的に有意に嗜銀顆粒の出現する頻度が高いことを明らか

にした。

### (考察)

臨床的に双極性障害と診断されたケースの背景病衣として嗜銀顆粒を始めとしたタウオパチーやアルファシヌクレイノパチーなど変性疾患が関与する一群があることを明らかにした。また双極性障害では対照と比べて嗜銀顆粒の出現程度の割合が高度であった。しかも嗜銀顆粒は、比較的高齢者に出現しやすいとされるが、双極性障害ケースでは比較的若い年代から認められる点が特徴的だと考えられた。双極性障害を含めとした精神疾患は、様々な理由により剖検脳が数少なく死後 脳の検索が難しい。本研究においても二つのブレインバンクからは脳を提供してもらったが、双極性障害の症例は 11 ケースにとどまった。それだけに今後さらなる病理学的検討が望まれるとともに、脳画像やバイオマーカー検索の際、変性疾患を背景とする双極性障害があることに留意することが必要だと考えられる。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

精神疾患のおもなものとして、統合失調症、鬱病、そしてこの双極性障害が知られている。これらは長年内因性精神病に位置付けられ、原因不明とされてきた。こうした疾患の病因解明を困難にしている最大の原因は、それぞれの疾患に特異的なバイオマーカーも脳病理所見が存在しないことである。ところが近年中年期以降に発病する内因性精神病の中には、明らかな病理学的な背景があるものも含まれることが知られるようになった。そこには伝統的な染色法ではなく新たな免疫 染色法の進歩がある。

本論文の筆者はこのような学問的状況において、比較的稀とされる双極性障害の脳病理に注目した。そして免疫染色法を用いて、ブレインバンクより得た双極性障害患者の脳を用いて、そこに存在するかもしれない変性疾患の病理所見の有無を検討した。同時に、今日代表的とされる認知症をもたらす変性疾患の病理に着目して、それぞれについて詳細な病理学的検討を行った。

その結果、臨床的に双極性障害と診断されたケースの背景病理として神経変性疾患、特に嗜銀顆粒性認知症または嗜銀顆粒性疾患を含むタウオパチーが約半数に存在していることを示した。また  $\alpha$  シヌクレイノパチーであるレビー小体病も 5 分の 1 程度含まれていることも明らかにした。そして双極性障害では統計学的に有意に嗜銀顆粒の出現する頻度が高いことを明らかにしたのである。

以上の結果は、いわゆる内因性精神病であっても、中年期以降に発病するものの中には、変性疾患を背景とするものがあることを実証した点で意義深い。さらにややもすると、精神症状だけに注目して診断を決定する従来の精神医学のあり方にも、改めて注意を投げかけている。高齢化社会の進行する今日多くの精神科医そして神経内科医が心にとどめるべき警告と思われる。

平成 26 年 12 月 19 日学位論文審査委員会において、審査員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって筆者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。